

Благоприятные эффекты применения триметазида на толерантность к физической нагрузке и уровень натрийуретического пептида В-типа и тропонина Т в плазме у пациентов со стабильной ишемической кардиомиопатией

Pericle Di Napoli, MD,^a Paolo Di Giovanni, MD,^a Marta Assunta Gaeta, MD,^a Giuseppina D'Apolito, MD, and Antonio Barsotti, MD^b Chieti and Genoa, Italy

Обоснование. У пациентов с ишемической кардиомиопатией отмечаются высокий уровень смертности и неблагоприятный уровень качества жизни. Мы изучили эффекты применения метаболического соединения триметазида (ТМЗ) на толерантность к физической нагрузке и содержание прогностических маркеров натрийуретического пептида В-типа (BNP) и сердечного тропонина Т (сТнТ) в плазме.

Методы. Пятьдесят пациентов с ишемической кардиомиопатией были рандомизированы в группу терапии ТМЗ (20 мг 3 р/сут) в дополнение к стандартной терапии (группа ТМЗ, n=25) или в группу с продолжением стандартной лекарственной терапии (контрольная группа, n=25) на 6 месяцев. Оценка пациентов осуществлялась на исходном этапе, через 1 месяц и через 6 месяцев (выполнялись электрокардиография и тест с 6-минутной ходьбой). На момент включения в исследование и в конце периода наблюдения осуществлялся забор образцов крови с целью определения уровней BNP и сТнТ в плазме.

Результаты. Через 6 месяцев никаких значимых изменений класса заболевания (по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации [New York Heart Association] выявлено не было у всех пациентов (значение P = не отражает статистической значимости). В группе ТМЗ определялось достоверное повышение толерантности к физической нагрузке ($P < 0,01$), хотя значение фракции выброса левого желудочка осталось неизменным ($28\% \pm 4\%$, $29\% \pm 5\%$ и $32\% \pm 5\%$ исходно, через 1 месяц и через 6 месяцев, соответственно значение P = не отражает статистической значимости). У пациентов в группе ТМЗ было выявлено значимое снижение уровня BNP (через 6 месяцев, 135 ± 22 по сравнению с 252 ± 44 пг/мл; $P = 0,001$), в то время как в контрольной группе наблюдалось его достоверное повышение (через 6 месяцев, 288 ± 46 по сравнению с 239 ± 59 пг/мл; $P = 0,02$); также на фоне терапии ТМЗ было выявлено значимое снижение уровня сТнТ ($P = 0,001$), в то время как в контрольной группе значение этого параметра осталось неизменным.

Выводы. Шестимесячная терапия ТМЗ способствует повышению толерантности к физической нагрузке и снижению уровней BNP и сТнТ у пациентов с компенсированной ишемической кардиомиопатией. (Am Heart J 2007;154:602.e1-602.e5.)

Клиническое ведение пациентов с сердечной недостаточностью является довольно трудной задачей; при этом сложно спрогнозировать, у каких пациентов имеется повышенный риск смертности или развития последующих сердечно-сосудистых событий. Хотя за последние годы удалось достичь существенного прогресса в отношении применения различных терапевтических подходов у пациентов с ишемической болезнью сердца и дисфункцией левого желудочка, смертность в этой популяции остается очень высокой, и у большинства пациентов сохраняются соответствующие симптомы.

С недавнего времени больше внимания стали уделять метаболическим или кардиопротективным препаратам, которые моделируют энергетический метаболизм и обеспечивают надежную защиту клеток сердечной мышцы от ишемического и реперфузионного повреждения, не оказывая влияния на гемодинамические показатели. Один из представителей этого класса препаратов, триметазидин (1-[2,3,4-триметоксibenзил] пиперазина дигидрохлорид), представляет собой прототип нового класса антиангинальных лекарственных препаратов, которые

путем селективного ингибирования митохондриальной длинноцепочечной 3-кетоацил-КоА-тиолазы ослабляет процесс окисления жирных кислоты и стимулирует утилизацию глюкозы.¹ По полученным в последнее время данным, у пациентов с ишемической болезнью сердца и дисфункцией левого желудочка на фоне приема триметазида (ТМЗ) отмечалось улучшение показателей функции левого желудочка и качество жизни,²⁻⁶ что позволяет предположить наличие у препарата благоприятного эффекта в отношении снижения смертности.

В ходе многих исследований авторы предпринимали попытки определить, какие факторы повышают смертность и заболеваемость у пациентов с сердечной недостаточностью в различных клинических ситуациях. Было показано, что факторами, являющимися предикторами смертности, являются пожилой возраст, сахарный диабет или дисфункция почек в анамнезе,⁶ функциональная несостоятельность высокой степени (например, класс по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации [NYHA]),⁷⁻⁹ низкое значение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), низкие концентрации натрия,⁶ снижение индекса массы тела, низкое артериальное давление, наличие отеков нижних конечностей (в области лодыжек) и низкие показатели качества жизни.^{9,10} Однако ни один из этих факторов не является надежным предиктором, и поэтому возрос интерес к значимости как предиктора уровня натрийуретического пептида В-типа (BNP), а также уровня сердечного тропонина Т (сТнТ).¹¹

Целью настоящего исследования было изучение эффектов применения метаболического препарата ТМЗ в

Из: a Department of Cardiology, Centre for Study and Treatment of Congestive Heart Failure, Villa Pini d'Abruzzo Clinic, Chieti, Italy, и b Department of Internal Medicine, University of Genoa, Genoa, Italy.

Статья представлена на рассмотрение 7 марта 2007 г., принята в печать 22 июня 2007 г.

Запросы на получение копии статьи направлять: Pericle Di Napoli, MD, Dipartimento di Cardiologia, Casa di Cura Villa Pini d'Abruzzo, 66100 Chieti, Italy. E-mail: Dinapoli@unich.it

0002-8703/\$ - см. титульный лист

© 2007, Mosby, Inc. Все права защищены.

Doi:10.1016/j.ahj.2007.06.033

Таблица I. Клиническая характеристика и основные эхокардиографические параметры на исходном этапе

	ТМЗ (n=25)	Контроль (n=25)
Возраст (лет)	64 (6)	63 (7)
Пол, мужской/женский	15/10	18/7
Инфаркт миокарда в анамнезе	23 (92)	22 (88)
Результаты коронароангиографии		
1-сосуд	15 (60)	12 (48)
2-сосуда	6 (24)	7 (28)
3-сосуда	4 (16)	6 (24)
Диабет	7 (28)	5 (20)
Уровень креатинина в сыворотке (мг/дл)	0,9 (0.37)	1 (0.3)
Сопутствующие препараты, n (%)		
Диуретики	25 (100)	25 (100)
Ингибиторы АПФ или сартаны	24 (96)	25 (100)
Дигоксин	5 (20)	5 (20)
Нитраты	6 (24)	7 (28)
β-блокаторы	20 (80)	19 (76)
Антагонисты кальция	4 (16)	4 (16)
Статины	20 (80)	19 (76)
Антагонисты альдостерона	9 (36)	11 (44)
Аспирин	24 (96)	23 (92)
ИКД (%)	6 (24)	7 (28)
КРТ	4 (16)	4 (16)
Эхокардиография		
Объем левого желудочка		
Конечный систолический (мл/м ²)	94 (15)	90 (19)
Конечный диастолический (мл/м ²)	150 (33)	141 (42)
ФВ (%)28 (4)30 (6)		
Митральная недостаточность, n (%)	10 (40)	8 (32)
(легкой или средней степени)		

Параметрические данные выражены в виде средних и SD, если только не указано иное. Непараметрические данные выражены в виде количества пациентов (% от всей группы пациентов). ИКД имплантированный кардиодефибриллятор; КРТ кардиоресинхронизирующая терапия.

отношении толерантности к физической нагрузке и изменения уровней BNP и сTnT в плазме у пациентов со стабильной ишемической кардиомиопатией, применения метаболического препарата ТМЗ в отношении толерантности к физической нагрузке и изменения уровней BNP и сTnT в плазме у пациентов со стабильной ишемической кардиомиопатией.

Методы

Это исследование было проведено в одном центре (Villa Pini d'Abruzzo Clinic, Center for Study and Treatment of Congestive Heart Failure, Chieti, Italy). Период отбора пациентов в исследование продолжался с января 2006 г. по июнь 2006 г., последний визит последнего пациента был выполнен в декабре 2006 г. Пациенты включались в исследование, если у них диагностировалась ишемическая кардиомиопатия со сниженной ФВЛЖ (<35% по данным эхокардиографии) и имелись указания, по крайней мере, на одну госпитализацию в анамнезе (в течение последнего 1 года) по поводу сердечной недостаточности. Пациенты исключались из исследования, если в анамнезе имелись указания на перенесенный в недавнем прошлом (<3 месяцев) острый инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию или эпизод острой сердечной недостаточности или сердечной декомпенсации, почечную недостаточность (с уровнем креатинина >2,5 мг/дл), а также на наличие хронических заболеваний легких или системных заболеваний. Все пациенты ранее перенесли коронарную ангиографию (см. Таблицу I) с целью оценки наличия и степени поражения коронарных артерий. Пациенты были рандомизированы в 2 одинаковые группы (в соотношении 1:1): в группу ТМЗ, где пациенты получали 60 мг ТМЗ (по 20 мг три раза в сутки) в дополнение к стандартной терапии, и в контрольную группу, где пациенты получали плацебо и

Таблица II. Функциональный статус пациентов (по классификации NYHA)

NYHA класс	ТМЗ					Контроль				
	I	II	III	IV	Всего	I	II	III	IV	Всего
Исходно	-	10	13	2	25	-	10	12	3	25
Через 1 месяц		10	14	1	25	-	10	12	3	25
Через 6 месяцев		11	13	1	25	-	8	13	4	25

стандартную лекарственную терапию. Рандомизация проводилась путем вручения пациентам индивидуальных запечатанных конвертов, заранее подготовленных в исследовательском центре. Пациенты и исследователи не были осведомлены о терапии, которую проходили пациенты.

Исследование было проведено по открытому дизайну для удобства пациентов. Все пациенты до включения в исследование предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был утвержден местным этическим комитетом.

Статистический анализ

Статистический анализ осуществлялся с использованием программы SPCC (версии 1.0; SPSS Inc., Chicago, IL). Данные были представлены в виде средних значений ± SD (стандартное отклонение) или в процентных значениях для категориальных переменных. Сопоставимость обеих групп на исходном этапе была подтверждена с помощью *t* критерия Стьюдента для независимых рядов. Сравнительная оценка параметрических переменных осуществлялась с использованием точного критерия Фишера с поправкой Йейтса для выборок небольшого объема, при необходимости. Уровень значимости был установлен при 5% ($P < 0,05$).

Результаты

Выборка пациентов

В общей сложности 60 пациентов со стабильной ишемической кардиомиопатией были включены в исследование. Из этих пациентов 10 в последующем были исключены ввиду наличия недостаточного акустического окна (2), недостаточной мотивации (5) или несоответствующей приверженности схеме терапии (3). Таким образом, в исследование вошли и были рандомизированы 50 пациентов (группа ТМЗ, $n=25$; контрольная группа, $n=25$). Обе группы были сопоставимы на исходном этапе по клиническим характеристикам, результатам анализа крови, эхокардиографическим параметрам, а также по распределению сопутствующих препаратов. Характеристики пациентов на момент отбора представлены в Таблице I. Все пациенты ($n=50$) завершили исследование. Ни один пациент не умер и не был госпитализирован во время периода наблюдения в рамках исследования. Никаких изменений в курс терапии за период наблюдения не вносилось.

Исходы

У большинства пациентов, получавших ТМЗ, функциональный класс по NYHA не изменился, что было подтверждено результатам оценки распределения пациентов в соответствии с функциональной классификацией NYHA (Таблица II) (P = не отражает статистической значимости). У пациентов в группе ТМЗ было отмечено достоверное увеличение дистанции в ходе теста с 6-минутной ходьбой с 355 ± 94 м исходно до $417 \pm$

Рисунок 1

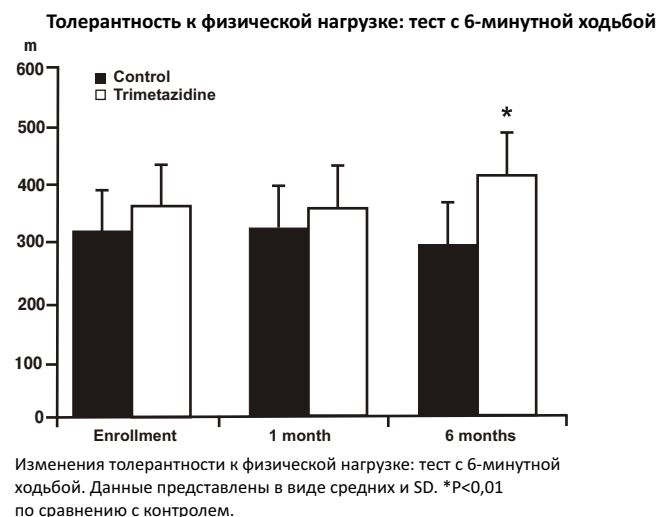
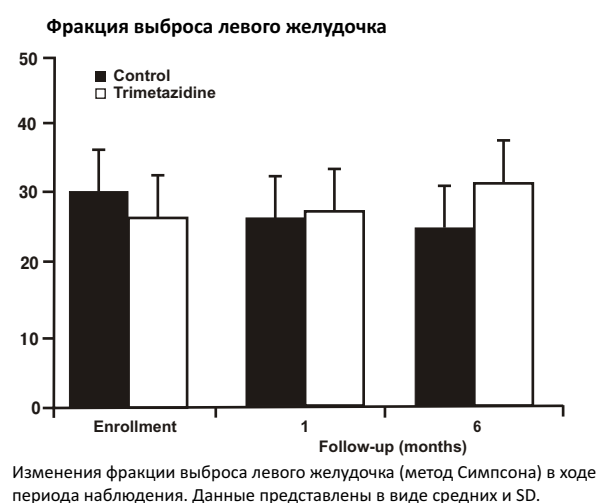


Рисунок 2

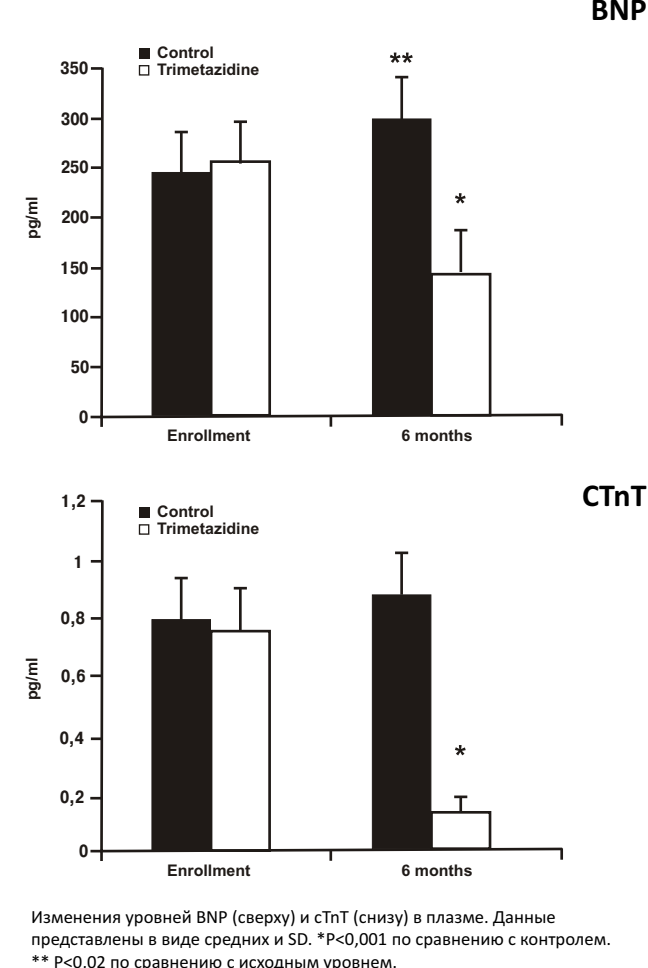


43 м в конце периода наблюдения. В группе плацебо, напротив, было выявлено уменьшение дистанции с 322 ± 101 до 301 ± 55 м через 6 месяцев. Различия по средней пройденной дистанции в конце периода наблюдения, с поправкой на исходные значения, были статистически достоверны ($P < 0,01$) в пользу ТМЗ (Рисунок 1).

Изменения эхокардиографических параметров отражены на Рисунке 2. Через 6 месяцев терапии не было выявлено значимого изменения таких параметров, как фракция выброса левого желудочка (Группа ТМЗ $28\% \pm 4\%$, $29\% \pm 5\%$ и $32\% \pm 5\%$; контрольная группа $30\% \pm 5\%$, $28\% \pm 6\%$ и $26\% \pm 7\%$ исходно, через 1 месяц и через 6 месяцев, соответственно; $P =$ не отражает статистической значимости) и конечный систолический и конечный диастолический объемы (Группа ТМЗ 150 ± 33 , 148 ± 40 и 141 ± 52 мл/м²; контрольная группа 141 ± 42 , 146 ± 52 и 155 ± 50 мл/м² исходно, через 1 месяц и через 6 месяцев, соответственно; $P =$ не отражает статистической значимости). Уровни BNP и сTnT в плазме представлены на Рисунке 3.

В группе ТМЗ отмечалось статистически достоверное снижение уровней BNP (через 6 месяцев, 135 ± 22 по сравнению с 252 ± 44 пг/мл; $P < 0,001$). У пациентов на фоне стандартной терапии уровни BNP, напротив, существенно повысились (через 6 месяцев, 288 ± 46 по сравнению с 239 ± 59 пг/мл; $P < 0,02$). Также уровни тропонина Т на фоне терапии ТМЗ достоверно снизились ($P < 0,001$), в то время как у пациентов в контрольной группе существенного изменения этого показателя не наблюдалось. плацебо, напротив, было выявлено

Рисунок 3



уменьшение дистанции с 322 ± 101 до 301 ± 55 м через 6 месяцев. Различия по средней пройденной дистанции в конце периода наблюдения, с поправкой на исходные значения, были статистически достоверны ($P < 0,01$) в пользу ТМЗ (Рисунок 1).

Изменения эхокардиографических параметров отражены на Рисунке 2. Через 6 месяцев терапии не было выявлено значимого изменения таких параметров, как фракция выброса левого желудочка (Группа ТМЗ $28\% \pm 4\%$, $29\% \pm 5\%$ и $32\% \pm 5\%$; контрольная группа $30\% \pm 5\%$, $28\% \pm 6\%$ и $26\% \pm 7\%$ исходно, через 1 месяц и через 6 месяцев, соответственно; $P =$ не отражает статистической значимости) и конечный систолический и конечный диастолический объемы (Группа ТМЗ 150 ± 33 , 148 ± 40 и 141 ± 52 мл/м²; контрольная группа 141 ± 42 , 146 ± 52 и 155 ± 50 мл/м² исходно, через 1 месяц и через 6 месяцев, соответственно; $P =$ не отражает статистической значимости). Уровни BNP и сTnT в плазме представлены на Рисунке 3. В группе ТМЗ отмечалось статистически достоверное снижение уровней BNP (через 6 месяцев, 135 ± 22 по сравнению с 252 ± 44 пг/мл; $P < 0,001$). У пациентов на фоне стандартной терапии уровни BNP, напротив, существенно повысились (через 6 месяцев, 288 ± 46 по сравнению с 239 ± 59 пг/мл; $P < 0,02$). Также уровни тропонина Т на фоне терапии ТМЗ достоверно снизились ($P < 0,001$), в то время как у пациентов в контрольной группе существенного изменения этого показателя не наблюдалось.

Обсуждение

Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что на фоне кратковременного (6 месяцев) применения ТМЗ у пациентов с ишемической кардиомиопатией наблюдается улучшение толерантности к физической нагрузке (по результатам теста с 6-

минутной ходьбой) и снижение уровней BNP и сTnT в плазме. Натрийуретический пептид В-типа представляет собой аминокислотный пептид, который секретируется в клетках миокарда желудочков в ответ на нагрузку. Экспрессия гена натрийуретического пептида В-типа может очень быстро увеличиваться в ответ на растяжение миоцитов¹² и увеличения давления в левом желудочке.¹³ Измерение уровня BNP в плазме используется с целью диагностики, определения прогноза и мониторинга пациентов с застойной сердечной недостаточностью. Натрийуретический пептид В-типа является прогностическим индикатором у пациентов с бессимптомным течением заболевания и у пациентов с сердечной недостаточностью всех стадий, а также предиктором внезапной смерти у пациентов с застойной сердечной недостаточностью.¹⁴⁻¹⁶

Другим важным биохимическим маркером у пациентов с сердечной недостаточностью является тропонин Т (сTnT), который в высокой степени ассоциирован со степенью ремоделирования сердечной мышцы желудочков после инфаркта миокарда и с основными факторами, влияющими на прогрессирование дисфункции левого желудочка, включая рецидивирующую ишемию с эпизодами «выключения» и «молчания» миокарда, вызванными стойким снижением кровотока в миокарде и сосудистыми и миокардиальными эффектами эндотелиальной дисфункции.¹⁷ Концентрации натрийуретического пептида В-типа и сTnT могут быстро снижаться у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности после агрессивной терапии с применением диуретиков, вазодилаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина 1 типа, бета-блокаторов и антагонистов альдостерона.¹⁸ Концентрации BNP на фоне достижения энволюмии, как и у стабильных пациентов с дисфункцией желудочков, тесно связаны с прогнозом у пациентов с сердечной недостаточностью. Дальнейшее снижение концентраций BNP после комплексной терапии, включая подбор доз ингибитора АПФ, бета-блокатора или, как в нашем исследовании, ТМЗ, может отражать начало функционального улучшения (повышения толерантности к нагрузке) и обратного ремоделирования. Клинически обратное ремоделирование может оцениваться по уменьшению конечного систолического объема левого желудочка на > 15%. В нашем исследовании время наблюдения было недостаточным, чтобы можно было выявить значительное уменьшение объемов желудочка, но в тех же клинических условиях существенное уменьшение объема желудочка и улучшение ФВ было выявлено ранее в ходе исследований после 12- или 18-месячного курса терапии ТМЗ.³⁻⁶ В нашем исследовании оценка уровней BNP и сTnT была признана клинически значимой, поскольку уменьшение этих показателей обычно предшествует эхокардиографическим изменениям. Предполагается, что благоприятные эффекты ТМЗ обусловлены характерным механизмом действия лекарственного препарата, путем изменения энергетического субстрата с процесса окисления жирных кислот на процесс окисления глюкозы.

В экспериментальных условиях ТМЗ проявлял кардиопротективный эффект посредством быстрого восстановления процессов фосфорилирования,¹⁹ предохранения клеток сердечной мышцы от внутриклеточного ацидоза,¹⁹⁻²¹ предотвращения внутриклеточного накопления ионов натрия и кальция,²¹ уменьшения окислительного повреждения и улучшения эндотелиальной функции.^{22,23} Подобным образом ТМЗ предохраняет весь миокард от клеточной гибели в процессе некроза и апоптоза и может способствовать

уменьшению процесса ремоделирования и прогрессивного снижения сократительной функции миокарда, характерных для последней стадии дилатационной кардиомиопатии. Благоприятные эффекты ТМЗ в отношении функции левого желудочка объяснялись сохранением внутриклеточных концентраций фосфокреатина и аденозинтрифосфата.²⁴ Клинические исследования подтвердили существование этих благоприятных эффектов ТМЗ у пациентов с дилатационной кардиомиопатией при краткосрочном и долгосрочном наблюдении,^{3-6,25} независимо от этиологии дисфункции левого желудочка, со снижением уровня смертности через 24 месяца лечения.²⁶ Если расценивать BNP, как маркер нагрузки на миокард, а сTnT, как маркер повреждения миокарда, можно провести переоценку, с положительной точки зрения, эффекта терапии ТМЗ в отношении нейрогуморальных механизмов у пациентов с ишемической кардиомиопатией и в отношении уменьшения повреждения клеток, которое характеризуется хроническим нарастанием сердечной недостаточности и усилением процесса ремоделирования левого желудочка. Таким образом, применение ТМЗ сопровождается улучшением толерантности к нагрузке и снижением концентрации BNP и сTnT в плазме у пациентов со стабильной ишемической кардиомиопатией. Принимая во внимание высокую прогностическую ценность этих биологических маркеров и эффекты ТМЗ на энергетический метаболизм, гидроионный баланс, микроциркуляцию в коронарных сосудах и уровень окислительного стресса, мы можем утверждать, что, при более длительном наблюдении, этот лекарственный препарат может ослабить процесс ремоделирования левого желудочка и положительно повлиять на результаты терапевтического ведения пациентов с ишемической кардиомиопатией и сердечной недостаточностью.

Источники информации

1. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, et al. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res* 2000;86:580-8.
2. Brottier L, Barat JL, Combe C, et al. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1990;11:207-12.
3. Fragasso G, Piatti PM, Monti L, et al. Short and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2003;146:E18-25.
4. Rosano GM, Vitale C, Sposato B, et al. Trimetazidine improves left ventricular function in diabetic patients with coronary artery disease. A double-blind, placebo-controlled, study. *Cardiovasc Diabetol* 2003;2:1-9.
5. Vitale C, Wajngaten M, Sposato B, et al. Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2004;25:1814-21.
6. Di Napoli P, Taccardi AA, Barsotti A. Long-term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischemic dilated cardiomyopathy. *Heart* 2005;91:161-5.
7. Bouvy ML, Heerdink ER, Leufkens HG, et al. Predicting mortality in patients with heart failure: a pragmatic approach. *Heart* 2003;89: 605-9.
8. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, et al. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. *Heart* 2000;83: 505-10.
9. Scrutinio D, Lagiolo R, Ricci A, et al. Prediction of mortality in mild to moderately symptomatic patients with left ventricular dysfunction. The

- role of the New York Heart Association classification, cardiopulmonary exercise testing, two-dimensional echocardiography and Holter monitoring. *Eur Heart J* 1994;15:1089-95.
10. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, et al. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997;95:2660-7.
 11. Ishii J, Nomura M, Nakamura Y, et al. Risk stratification using a combination of cardiac troponin T and brain natriuretic peptide in patients hospitalized for worsening chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2002;89:691-5.
 12. Hama N, Itoh H, Shirakami G, et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:1558-64.
 13. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993;87:464-9.
 14. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J* 2003;24:1735-43.
 15. Yu CM, Sanderson JE. Plasma brain natriuretic peptide —an independent predictor of cardiovascular mortality in acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 1999;1:59-65.
 16. Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, et al. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1934-41.
 17. St John Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation* 2000;101:2981-8.
 18. Sato Y, Kita T, Takatsu Y, et al. Biochemical markers of myocyte injury in heart failure. *Heart* 2004;90:1110-3.
 19. Lee L, Horowitz J, Frenneaux M. Metabolic manipulation in ischemic heart disease, a novel approach to treatment. *Eur Heart J* 2004;25:634-41.
 20. Allibardi S, Chierchia SL, Margonato V, et al. Effects of trimetazidine on metabolic and functional recovery of postischemic rat heart. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998;12:543-9.
 21. Renaud JF. Internal pH, Na⁺ and Ca⁺⁺ regulation by trimetazidine during cardiac cell acidosis. *Cardiovasc Drugs Ther* 1988;1:677-86.
 22. Williams FM, Tanda K, Kus M, et al. Trimetazidine inhibits neutrophil accumulation after myocardial ischemia and reperfusion in rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22:828-33.
 23. Di Napoli P, Chierchia S, Taccardi AA, et al. Trimetazidine improves post-ischemic recovery by preserving endothelial nitric oxide synthase expression in isolated working rat hearts. *Nitric Oxide* 2007;16:228-36.
 24. Fragasso G, Perseghin G, De Cobelli F, et al. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine/adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2006;27:942-8.
 25. Fragasso G, Palloschi A, Puccetti P, et al. A randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free fatty acid oxidation inhibitor, in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:992-8.
 26. El-Kady T, El-Sabban K, Gabaly M, et al. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically Dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy: a 24-month study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5:271-8

ДЛЯ ЗАМЕТОК